Aus der Medizinischen u. Nervenklinik
der Universität Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. E. Grafe.

Insulinresistenz im Coma diabeticum.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Fehlner

aus Nürnberg.

1939

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Würzburg.

Berichterstatter:
Dozent Dr. Hermann Horster

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549802_0079

Die Literatur über den Diabetes mellitus hat heute einen derartigen Umfang angenommen, daß sie kaum mehr übersehbar ist. Mit dem Einsetzen der Insulinaera traten neue Gesichtspunkte auf, unter anderem auch die Frage der Insulinresistenz. Beobachtungen, bei denen kein oder nur wenig Einfluß des Insulins auf den Kohlehydratstoffwechsel festgestellt wurde, sind immer häufiger geworden. Zwei Gruppen der Insulinresistenz schälten sich heraus:

1. Das Insulin zeigt keinerlei Einfluß auf den Blut- und Harnzucker und man zählt diese Zustände zur Gruppe des renalen oder extrainsulären Diabetes.

2. Der Kohlehydrathaushalt kann durch Insulin gut beeinflußt werden; durch interkurrente Erkrankungen jedoch tritt eine Insulinunempfindlichkeit ein.

Während die erste Gruppe unser therapeutisches Handeln kaum in Anspruch nehmen wird, da sie weder auf Diät noch auf Insulin anspricht, stellt uns die zweite Gruppe des echten insulären Diabetes sobald sie mit Insulinresistenz ins Koma gelangt vor schwere Probleme.

Fälle dieser Art sind in der Literatur nur sehr wenig zu finden. Ein Teil davon ist mangels gleichlaufender Blutzuckerbestimmungen, Harnanalysen und sonstiger Unterlagen nicht zu verwerten. Hierher gehört der Fall von Rathery und Sigwald, erstmals 1925 veröffentlicht. Der Blutzucker im Koma betrug allerdings den enormen Wert von 1158 mg%. Auf 470 E. Insulin sprach der Kranke nicht an.

Ähnlich gelagert liegen 4 Fälle von Labbé und Boulin 1931.

Der erste Fall hat eine Gangrän und interkurierende Lungenentzündung.

Der zweite Fall stand nur 2 Tage in klinischer Beobachtung und erhielt bei einem plötzlich aufgetretenen Koma 140 E. i. v. ohne Erfolg.

Der dritte Fall kommt ebenfalls komatös in die Klinik, erhält 100 E. Insulin i. v. und stirbt nach kurzer Zeit. (Laufende Blutzuckerkontrollen fehlen.)

Der vierte Fall ebenfalls im Koma eingeliefert, erhält 300 E. Insulin subcutan und stirbt nach 4 Stunden.

Aus der Tatsache allein, daß der Kranke trotz genügender Insulindosen nicht aus dem Koma gerettet werden kann, darf auf eine Resistenz, wie dies im Beginn der Insulinaera der Fall war, nicht geschlossen werden, da genügend Beweise vorliegen, die zeigen, daß der Exitus an Kreislaufschwäche eintritt, obwohl eine prompte Reaktion des Blutzuckers auf Insulin stattgefunden hat.

Obige Autoren berichten weiterhin von einem 52jährigen Patienten ohne wesentliche Vorgeschichte, dessen Diabetes ein Jahr zuvor entdeckt wurde und 50 E. Insulin täglich bei entsprechender Diät erhielt. Komatös eingeliefert, wurde bei der Untersuchung vor allem eine Leber- und Milzschwellung festgestellt. Im Verlaufe der 13tägigen Klinikbehandlung erhielt der Kranke insgesamt 3800 E. Insulin. Die täglichen Dosen bewegten sich zwischen 110 E. und 570 E Insulin. Es waren deutlich zwei Abschnitte festzustellen. Innerhalb der ersten 8 Tage konnte der Patient aus dem Koma gerissen werden, obwohl bereits am zweiten Tage ein Spritzenabszeß am re. Oberschenkel auftrat, der eine Resistenzerhöhung bedingte und die Höchstdosis von 570 E. notwendig machte. In den folgenden 5 Tagen erfolgte ein neues Koma, wobei der Kranke ad exitum kam. Die Autopsie ergab eine Pancreas-Lebercirrhose mit Haemosiderose und chromophiler Hyperplasie des Hypophysenvorderlappens. Verfasser schlossen die Resistenz aus dem eigenartigen Krankheitsverlauf, der positiven Hess-Taysenschen Probe und des dauernd positiven Harnzuckerbefundes. Weitere Blutzuckerkontrollen fehlen.

Adlersfeld und Porges berichten im Rahmen einer Monographie aus dem Jahre 1929 einen Fall von Diabetes mellitus in Verbindung von Morbus Basedow. Zunächst wird durch die Insulinbehandlung der Patient entzuckert; allerdings benötigte er im Verhältnis zu seiner Glykosurie und Hyperglykämie größere Insulindosen. Auch 2½ Monate später gelingt es, ihn durch hohe Insulindosen (440 E. in 24 Stunden) zunächst aus seinem subcomatösen Zustand wieder herzustellen. Zwei Tage darauf kommt es plötzlich über Nacht neuerdings zum Koma, in dessen Verlauf das Insulin nicht mehr imstande ist, den Blutzucker nennenswert herabzusetzen.

Denn der Blutzucker beträgt früh morgens 642 mg%, nach etwa 3 Stunden auf 210 E. Insulin ebenfalls 642 mg%; 2¾ Stunden später nach 150 E. 628 mg% und schließlich nach insgesamt 530 E. Insulin 560 mg%. Gegen Abend erfolgte der Exitus.

Einen sehr ausführlichen Krankheitsbericht bringt uns Thannhauser, der eine Patientin im Koma behandelte, die auf Insulin glänzend ansprach und einige Wochen später an insulinresistentem Koma ad exitum kam.

Die 65jährige Patientin, die seit 6 Jahren an Diabetes litt, kam in komatösem Zustand zur Aufnahme. Bei der Untersuchung stellte sich außer den klassischen Komasymptomen eine vergrößerte Leber mit stumpfem Rand ohne Höckerbildung dar. Milz nicht vergrößert. Nach 2 Tagen erwachte die Patientin aus dem Koma, wobei der Blutzucker mit dem Höchstwert von 896 mg% auf 267 mg% bei 600 E. Insulin innerhalb 24 Stunden absank. Der Kreislauf erholte sich unter Strophantin. Während eines 20tägigen Klinikaufenthaltes wurde die Patientin zuckerfrei. Bei einer Kost von 2000 Kalorien, die aus 96 gr Eiweiß, 144 gr Fett und 86 gr Kohlehydrate bestand und 3mal 30 E. Insulin täglich wurde Patientin entlassen. Lediglich der Blutzucker war trotz des Verschwindens des Harnzuckers noch hoch (260 mg%). Zwölf Tage nach der Entlassung kam die Patientin zur Kontrolle ambulant in die Klinik. Die Untersuchung ergab 395 mg% Nüchternblutzucker und 60 gr Gesamtzuckerausscheidung bei ca. 100 gr Kohlehydrate. Da zunächst an eine Toleranzverschlechterung geglaubt wurde, erfolgte erneut Klinikaufnahme. Trotz Erhöhung der Insulinmenge von 90 E. auf 100 E. in den ersten 5 Tagen und Herabsetzung der Kohlehydratmengen war keinerlei Erfolg zu verzeichnen. In den nächsten 4 Tagen wurde die Insulinmenge auf 200 E. gesteigert ohne wesentlichen Einfluß auf Blut- und Harnzucker. Da in den folgenden Tagen die Blutzuckerwerte weiterhin anstiegen, wurde das Insulin erst auf 240 E., dann auf 280 E. erhöht. Am 23. Tag nach der zweiten Klinikaufnahme verfiel trotz allem die Patientin plötzlich in einen komatösen Zustand. Trotz steigender Insulinmengen 350 E. subcutan, 10 E. i. v., konnte das Koma nicht behoben werden; obgleich der Puls noch gut war, wurde Strophantin und Ephetonin in wechselseitiger Folge gegeben. Am darauffolgenden Tage stieg trotz der

erhöhten Insulindosis der Blutzucker noch weiter bis auf 950 mg% an, sodaß zu heroischen Insulindosen geschritten werden mußte. Die Patientin bekam an diesem Tag im ganzen 1060 E. i. v. und 170 E. subcutan. Der Einfluß auf den Blutzucker war ein außerordentlich geringer. Er sank zwar bei zweimaliger intravenöser Gabe von 300 E. und 450 E. kurze Zeit etwas ab, blieb aber immer noch auf Werten stehen, wie sie nur bei schwer Komatösen bekannt sind. Die Kranke kam gegen Abend im tiefen Koma ad exitum. Sektion hat nicht stattgefunden.

Engel R. konnte ebenfalls einen Kranken beobachten, der anfänglich auf Insulin gut ansprach, mehrmals aus dem Koma gerissen werden konnte, um aber schließlich doch unter völliger Insulinresistenz dem Zusammenbruch des Kohlehydrat-Wasser-Säurehaushaltes zu erliegen.

Der 43 Jahre alte Kranke, dessen Zuckerleiden schon seit 9 Jahren bestand, wurde 1934 im praekomatösen Zustand eingeliefert. Anamnestisch konnte eine im Jahre 1915 durchgemachte Cholera, sowie Tripper und weicher Schanker festgestellt werden. 1929 wurde er bereits in einem anderen Krankenhaus aus einem Koma gerettet. In der Zwischenzeit hat Patient nicht regelmäßig Diät gehalten, auch das Insulin angeblich wegen schlechter Verträglichkeit weggelassen. Bei der Aufnahme war eine Lebervergrößerung festzustellen. Sie stand ungefähr 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, das Organ war derb. Der ganze Oberbauchbereich sehr druckempfindlich. Das E.K.G. ergab eine Myokardschädigung. WaR. neg. Im Harn reichlich Zucker, Aceton und Acetessigsäure. Der Blutzucker betrug anfänglich 407 mg%. Mit verhältnismäßig geringen Insulingaben (50 bis 100 E.) konnte der gefährliche Zustand behoben werden. Da die Zuckerausscheidung jedoch zunahm, wurden die Insulindosen höher gesetzt. Auffallend blieb dabei die geringe Schwankungsbreite des Blutzuckerspiegels. In diesem fragwürdigen Zustand verließ der Patient auf eigenen Wunsch bei 275 mg% Blutzucker und 60 E. Insulin die Klinik, um 3 Tage später erneut im komatösen Zustand eingeliefert zu werden. Intravenöse Insulingaben mehrmals 200 E. blieben wirkungslos. Erst gegen Abend, wobei auch Insulin intralumbal gegeben wurde, sank der Blutzucker von 784 mg% auf 292 mg% bei einer Gesamtdosis von

830 E. Insulin ab. In den folgenden Tagen war der Kranke zeitweise außer Bett. Die Zuckerausscheidung betrug ca. 100 gr bei 5mal 40 E. Insulin und ca. 90 K.H. Vorübergehend Urobilin und Urobilinogen im Harn. Sechs Tage später erneut Komazustand. Der Blutzucker bewegte sich um 500 mg%; trotz einer 24stündigen Insulinmenge von 1365 E. kein wesentlicher Erfolg. Patient bekam noch Strophantin, Campher, reichlich Alkali und intravenöse Infusionen; ohne das Bewußtsein erlangt zu haben, kam der Patient ad exitum. Die Sektion ergab Bronzediabetes mit allgemeiner Haemochromatose; hypertrophische, feinknotige Leberzirrhose.

Der Amerikaner Wayburn bringt einen Fall von Diabetes mellitus in Verbindung mit Tuberkulose. Die 44jährige Patientin, schon seit 4 Jahren zuckerleidend, kam wegen der Tbc. zur Aufnahme. Typische Anamnese des Lungenkranken mit Husten, Auswurf, Blutstürzen, Mattigkeit, Nachtschweiße und Gewichtsabnahme. Bei der Aufnahme war röntgenologisch eine ausgedehnte Lungentbc. mit zahlreichen Cavernen festzustellen. Sputum: Tbc. ++ S.R. 28 mm, Nüchternblutzucker 282 mg%. Patientin wurde auf 175 gr Kohlehydrate, 75 gr Fett und 75 gr Eiweiß bei 92 E. Insulin täglich eingestellt. Der Zustand hielt sich bei dieser Einstellung ungefähr einen Monat in zufriedenstellender Weise, als plötzlich wieder große Zuckermengen ausgeschieden wurden. Der Blutzucker, der inzwischen auf 143 mg% abgesunken war, stieg auf 256 mg% an. Innerhalb der nächsten 4 Tage wurde die Insulinmenge auf 450 E. erhöht. Die Zuckerausscheidung im Harn zeigte kaum eine Verminderung. (Blutzucker ist nicht angegeben.) Am folgenden Tage tiefes Koma. Bei nur ! 70 E. Insulin innerhalb 24 Stunden und 100 gr Zuckerausscheidung, bei kaum nennenswerter K.H.-Zufuhr, kam Patientin bei der üblichen Kreislauf- und Alkalitherapie ad exitum.

Die Autopsie ergab eine ausgedehnte Tuberkulose mit Cavernen. An den übrigen Organen, insbesondere Pancreas und Leber war kein krankhafter Befund zu erheben.

Wir selbst hatten nun die Gelegenheit, einen schweren Diabetiker mit insulinresistentem Koma zu beobachten, der durch das Zusammentreffen verschiedener außergewöhnlicher Umstände alle bis jetzt in der Literatur beschriebenen Fälle übertrifft und bezüglich des günstigen Ausgangs wohl einzigartig dasteht.

1. Klinikaufenthalt: 27. 4. 27—3. 6. 27.

Der ehemals 45jährige Patient kam erstmals 1927 zur Aufnahme in die Klinik und machte damals folgende Angaben:

Eltern und 7 Geschwister leben und sind gesund. Eine Schwester starb nach 6jährigem Lungenleiden. Seine Frau leidet an Tuberkulose. Ein Kind lebt und ist gesund, während ein Kind im Alter von 5 Jahren an Hirnhautentzündung gestorben ist. In der ganzen Familie kein Fall von Zuckerkrankheit.

Keine Kinderkrankheiten; auch später angeblich immer gesund gewesen. 1903 bis 1905 aktiv gedient. Vom Oktober 1914 bis November 1919 war er in englischer Gefangenschaft. 1917 litt er an Grippe. (Er glaubt, schon damals wäre Zucker festgestellt worden.) Nach dem Krieg fühlte er sich zunächst gesund.

Seit November 1926 leidet er unter starkem Durst und Müdigkeitsgefühl. Der hinzugezogene Arzt stellte Zucker fest. Das Körpergewicht hatte abgenommen, das Augenlicht ist schwächer geworden. Kein Hautjucken, Furunkel oder Rheumatismus. Er hat bis jetzt täglich 250 gr Brot, wenig Mehlspeisen und keine Kartoffeln gegessen.

Befund:

Großer kräftiger Mann in mittlerem Ernährungs- u. Kräftezustand. Größe: 174 cm, Gewicht: 65,7 Kilo. Knochenbau und Muskulatur sehr kräftig; Fettpolster gering. Hautturgor straff; sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Oedeme, kein Exanthem, keine ikterische Verfärbung der Haut.

Kopf: Symmetrische Kopfhälften; normale Haargrenzen. Kau- und mimische Muskulatur intakt. Nervenaustrittsstellen frei.

Augen, Ohren und Nase bei äußerer Betrachtung o. B. Lidspalten gleichweit, Augenbewegungen frei, kein Nystagmus. Pupillen rund, gleichweit und reagieren prompt auf Licht u. Convergenz.

Mundhöhle: Schleimhaut gut durchblutet, Zunge rot und feucht,

weißlich belegt. An der hinteren Rachenwand etwas gelblicher Schleim. Rachen und Tonsillen o. B. Die Zähne sind größtenteils sehr schlecht.

Hals: Keine Struma; kleine erbsengroße Drüsen an beiden Halsseiten.

Brust: Breit und gut gewölbt. Die symmetrischen Hälften beteiligen sich gleichmäßig an den ausgedehnten Atemexkursionen. Der Klopfschall ist über beiden Lungen laut und voll. Lungengrenzen: Rechts vorn 6. Rippe, hinten beiderseits 11. B.W.D. Gute Verschieblichkeit der Lungengrenzen. Von einigen giemenden Geräuschen abgesehen, die man links hinten unten hört, ist das Atemgeräusch überall vesiculär.

Herz: Grenzen nicht verbreitert. Töne leise, rein und regelmäßig. Keine pathologischen Geräusche.

Abdomen: Milz, Leber nicht vergrößert. Kein Druckschmerz oder Resistenz. Wirbelsäule und Nierenlager o. B.

Z.N.S.: Keine Sensibilitäts- oder Motilitätsstörungen; keine Atrophien; grobe Kraft gut erhalten. Kein Tremor. Die Reflexe sind normal, gut auslösbar; keine pathologischen Reflexe.

M.T.R. negativ. S.R. 5 mm. R.R. 115/65. Hbg. 85%. Leuko: 5400. Erythro: 4,2 Mill. Puls: 84. Temperatur: 36,6. Die Lungenaufnahme ergibt beiderseits breite Hili mit Strängen in der Peripherie. Im übrigen wenig Lungenzeichnung. Aortenbogen stark vorspringend, sonst o. B.

Am Tag der Aufnahme war im Harn 7,2% Zucker, Aceton, Acetessigsäure negativ. Blutzucker 243 mg%. Im Verlauf der nächsten 20 Tage fiel der Blutzucker bei einer ziemlich konstanten Kohlehydratmenge von 100 K.H. auf 123 mg% bei 20 E. Insulin. An zwei eingeschobenen Gemüsetagen betrug der Blutzucker ohne Medikation 139 mg%. Bei seiner Entlassung am 3. 6. 1927 war der Kranke auf 100 K.H. bei einer Gesamtkalorienzahl von 2310 eingestellt. Die tägliche Insulindosis betrug 2mal 20 E. Der Harn war dabei praktisch zuckerfrei, der Blutzucker betrug jedoch noch 217 mg%. Patient fühlte sich sehr wohl und arbeitsfähig.

Epikrise: Der mittelschwere Diabetes konnte innerhalb eines guten Monats bei genügender Kohlehydratzufuhr und mäßigen Insulindosen zuckerfrei gehalten werden, wobei jedoch der Blutzucker sich nie ganz zur Norm senkte.

2. Klinikaufenthalt: 4. 2. 29—18. 4. 29.

Am 4. 2. 29 kam Patient erneut wegen seines Diabetes zur Klinikaufnahme. Nach seiner Entlassung ging es ihm gut bis zum Winter 1927/28, wo er trotz Diät wieder Zahngeschwüre, Reiben und Flimmern vor den Augen und große Müdigkeit bekam. Patient war dann vom 6. 3. bis zum 11. 4. 1928 in einem anderen Krankenhaus zur Beobachtung. Er bekam dort täglich 15 E. Insulin. Im darauffolgenden Sommer fühlte er sich wieder sehr wohl. Als er im Herbst Verschlechterung spürte, spritze er auf Anraten des Arztes 30 E. Insulin. Da die Beschwerden trotzdem zunahmen, begab er sich erneut in die Klinik.

Der körperliche Befund war im allgemeinen unverändert. Über der linken Lunge links unten verschärftes Atemgeräusch. Das Körpergewicht betrug 69,5 Kilo bei einer Größe von 174 cm. Im Urin war 5,8% Zucker; Blutzucker 130 mg%. Nach vorübergehender Verschlimmerung, die 90 E. Insulin notwendig machte, gelang ein allmählicher Abbau auf 1mal 40 E. Insulin bei durchschnittlich 100 gr K.H. Perorales Insulin versagte vollkommen. Er wurde am 18. 4. 1929 mit 120 mg% Blutzucker entlassen.

Epikrise: Auch diesmal gelang es, den Patienten ohne besondere Schwierigkeiten zuckerfrei zu bringen. Die vorübergehende Verschlimmerung darf wohl auf Diätsünden von Seiten des Patienten zurückzuführen sein.

3. Klinikaufenthalt: 9. 1. 31—9. 12. 31.

Nach seiner Entlassung ging es ihm zunächst ganz gut. Seit Anfang Dezember bemerkte er wieder größere Müdigkeit; gleichzeitig trat starker Husten mit viel Auswurf auf. Da ihm außerdem eine starke Gewichtsabnahme auffiel, suchte er erneut die Klinik am 9. 1. 31 auf.

Gegenüber dem Entlassungsbericht vom April war eine Gewichtsabnahme von 13 kg festzustellen. In dem reichlichen Sputum fanden sich Tbc.-Bazillen. Urin: 2% Zucker, Aceton und Acetessigsäure negativ. Gewicht 58 kg. Der physikalische Lungenbefund ergibt über beiden Lungen hinten Dämpfung bis zum unteren Scapulawinkel. Im Bereich der Dämpfung rechts Bronchialatmen mit spärlichen, vorwiegend trockenen R.G. Links über der Spitze ebenfalls

Bronchialatmen mit feinblasigen feuchten R.G., die nach der Hilusgegend zahlreicher werden. Vorne rechts oben ebenfalls Bronchialatmen mit reichlich feinblasigen R.G.

Das Röntgenbild ergibt eine ausgedehnte rechtsseitige, sehr ausgesprochene, auf den Oberlappen abgegrenzte Lungentbc. mit größeren und kleineren Cavernen, sowie fraglichem Mantelerguß, der mit dem Interlobulärspalt zwischen Ober- und Mittellappen abgrenzt. Links im Mittelfeld ältere Herde, vielleicht auch frische Prozesse. Pleuraadhaesionen rechts unten.

In der nun 2 Jahre langen Beobachtungszeit wurden immer wieder außerordentliche Schwankungen des Blutzuckers beobachtet, besonders unangenehm war die hohe Insulinempfindlichkeit. Die Kohlehydratzufuhr bewegte sich um 90 gr K.H. Die Insulinmengen zwischen 70 und 100 E. täglich. Trotz fixierter Kohlehydratzufuhr schwankte der Blutzucker dauernd zwischen 150 und 230 mg%. Der Kranke wurde schließlich mit 140 gr K.H. pro Tag und 100 E. Insulin (60 E. und 40 E.) entlassen. Der Nüchternblutzucker betrug 150 mg%. Im Sputum nach wie vor Bazillen, der Lungenbefund war ziemlich stationär. Patient fühlte sich subjektiv wohl. Gewicht 80,5 kg, Temperatur: 36,9. S.R.: 6 mm.

Bis zum Juli 1934 kam Patient 6mal zur Kontrolluntersuchung. Der Lungenbefund hatte keine Veränderung erfahren. Der Diabetes hielt sich in mäßigen Grenzen, die Insulinmenge wurde von 100 E. auf 70 E. herabgesetzt. Da bei der letzten Untersuchung der Blutzucker mit 278 mg% festgestellt wurde, bei 1,5% Zuckerausscheidung, Aceton und Acetessigsäure positiv wurde erneut zur stationären Behandlung geraten.

4. Klinikaufenthalt: 17. 7. 34—24. 7. 34.

Wegen des schlechten ambulanten Untersuchungsresultates kommt jetzt Patient erneut. Er spritzte täglich 70 E. Insulin (morgens 40 E. und mittags 30 E.) Diät streng eingehalten. Er klagt über wenig Husten mit schleimigem Auswurf mit Nachtschweiß. Lungenbefund: Rechte Lungengrenze 2 Querfinger höher als links, kaum verschieblich. Deutliche Klopfschallverkürzung über dem rechten Oberfeld mit Bronchialatmen und amphorischem Beiklang; vereinzelte trockene R.G. Körpergewicht: 77,5 kg, Temperatur:

normal. Im Urin 1,5% Zucker, Aceton war positiv. Blutzucker 278 mg%. Das Sputum war bei wiederholter Untersuchung negativ. S.R. n. W. 5 mm. In der 7tägigen Beobachtungszeit schwankte der Blutzucker wieder zwischen 160 und 220 mg%. Da sich im Urin immer wieder geringe Zuckermengen vorfanden, wurde die Morgenspritze auf 45 E. erhöht. Patient konnte am 24. 7. 34 in gutem Zustand bei 130 gr K.H. und 75 E. Insulin entlassen werden. Blutzucker um 200 mg%.

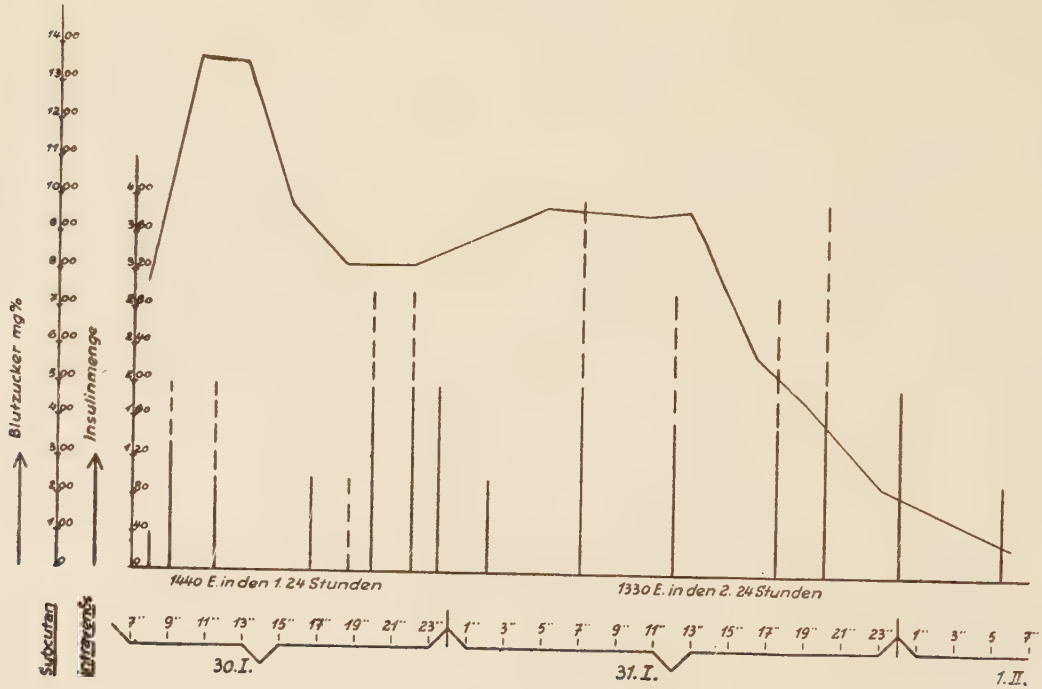
Epikrise: Durch das Hinzukommen einer Lungentuberkulose gestaltete sich die Einstellung des Diabetes viel schwieriger. Wie aus dem Verlauf der Blutzuckerbestimmungen zu entnehmen ist, sprach Patient auf Insulin nicht mehr so gut an.

5. Klinikaufenthalt mit insulinresistentem Koma.
29. 1. 37—8. 6. 37.

Zu Hause hielt sich dann der Kranke bezüglich der Diät und Insulinbehandlung leidlich an die Vorschrift, bis ihm Ende 1936 ein technisches Mißgeschick zum Verhängnis wurde. Seine Insulinspritze war undicht geworden und bei der Injektion gingen größere Mengen des Insulins verloren. Trotzdem hat er 6 Wochen lang mit dieser und einer anderen unzulänglichen Spritze weiterbehandelt, bis er Ende Januar 37 Durchfall und Erbrechen bekam. Es stellte sich Appetitlosigkeit ein und zuletzt ließ er das Insulin ganz fort. Wegen Verschlechterung seines Gesamtzustandes wurde er dann am Freitag, dem 29. 1. 37 abends in die Klinik eingewiesen.

Der aufnehmende Arzt ließ den Blutzucker machen. Er betrug 450 mg%. Urin war nicht vorhanden; keinerlei klinische Anzeichen für Praekoma oder Koma. Daraufhin erhielt Patient 40 E. Insulin subcutan. 3 Stunden später, also abends um 11 Uhr fühlte sich Patient relativ wohl.

Am Samstag morgen war aber eine wesentliche Verschlechterung eingetreten. Dösigkeit, Kußmaulsche Atmung, kleiner weicher frequenter Puls, kalte Extremitäten waren eindeutige Zeichen für ein beginnendes Koma. Der um 7 Uhr morgens abgenommene Blutzucker war unbestimmbar hoch, vermutlich 1700 mg%, worauf Patient 40 E. Insulin subcutan erhielt.


Blutzucker mg%
Insulinmenge
1440 E. in den 1. 24 Stunden
1330 E. in den 2. 24 Stunden
Subcutan
Intravenös
30. I.
31. I.
1. II.

Bezüglich der Einzelheiten der Wirkung des Insulins auf den Blutzucker, sowie der Insulinmengen:

Siehe beiliegendes Diagramm!

Jedenfalls währte dieser lebensbedrohliche Zustand 2mal 24 Stunden. In den ersten 24 Stunden wurden 1440 E. Insulin gegeben, davon fast die Hälfte i. v. Anfänglich war keinerlei Insulinwirkung zu beobachten; dann Absinken des Blutzuckers auf 830 mg% mit Eintritt ins tiefe Koma. Trotz nochmaliger Applikation von 560 E. Insulin innerhalb der nächsten 2 Stunden stieg der Blutzucker wieder auf 970 mg% an. Am folgenden Tag war auf 400 E. Insulin wieder keinerlei Einwirkung auf den Blutzucker zu merken. Erst auf weitere 900 E. Insulin erfolgte ein ziemlich rascher Abfall zur Norm und Verschwinden des Komas. Am folgenden Tage waren dann verschiedene Traubenzuckerinjektionen nötig, da Patient leicht hypoglykämische Erscheinungen zeigte. Selbstverständlich wurde während der langen Dauer des Komas der Kreislauf mit aller Vorsicht überwacht und gestützt. Reichliche Zufuhr von Na-Cl-Flüssigkeitsmengen, Anwendung von Wärme, Darmreinigungseinlauf vervollständigten die Therapie. Der Kranke lag also 2 Tage in mehr oder weniger tiefem Koma, aus dem er nur durch ungeheure Insulindosen (2700 E.) gerettet werden konnte bei einem Höchstblutzuckerwert von 1370 mg%. Der Patient blieb noch bis 8. 6. 37 bei uns in stationärer Behandlung. Die Toleranz besserte sich in den folgenden Wochen auf 120 gr K.H. bei einer täglichen Insulinmenge von zuerst 130 E., die später auf 90 E. redudiert wurden. Der Blutzucker blieb dabei trotz gleichbleibender Diät immer sehr schwankend, wie wir am besten aus einer Blutzuckertageskurve vom 18. 2. 1937 entnehmen können:

9Uhr	158 mg%
11 Uhr	64 mg%
14 Uhr	59 mg%
16 Uhr	59 mg%
18 Uhr	102 mg%

Wir entließen den Kranken am 8. 6. 37 bei einer täglichen Kohlehydratzufuhr von etwa 130 K.H., sowie einer Gesamteiweißmenge

von 84 gr und 133 gr Fett bei 90 E. Insulin. Der Urin konnte dabei zuckerfrei gehalten werden, der Blutzucker betrug 155 mg%. Während des Klinikaufenthaltes zeigte der tuberkulöse Lungenprozeß Neigung zur Progression, insofern sich auf der li. Lunge eine frische Streuung eingestellt hatte. Der Kranke wurde auf eigenen Wunsch entlassen.

Das Außergewöhnliche unserer Beobachtung liegt in der enormen Höhe des Blutzuckers, der vorübergehenden absoluten Resistenz bei größten Dosen Insulin bei vorhergegangener Insulinempfindlichkeit, sowie in dem günstigen Ausgang.

Blutzuckerwerte, die über 1000 mg% liegen, sind in der Weltliteratur öfter angegeben worden. Allerdings war, abgesehen von den im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Beobachtungen, keine Insulinresistenz damit verbunden. Der höchste bis jetzt erfaßbar mitgteilte Blutzucker (Bruger) liegt bei 2000 mg. Derselbe Autor bringt auch noch weitere 13 Beobachtungen. Joslin führt 11 derartige Fälle auf, von denen 4 starben, 7 sich erholten. Der größte Wert bei den Genesenen beträgt 1680 mg%. Argy, Dillon und Olmstedt bringen je einen Wert von 1710, 1850 und 1400 mg% zur Kenntnis. Drei Fälle von Haines und Davis mit 1120, 1080 und 1056 mg% erholten sich bei einer 24stündigen Insulinmenge von ca. 300 E. Ähnliche Verhältnisse sind bei Foster, Curtis und Dixon, Shepardson mit je 1260 mg%, 1680 mg% und 1090 mg% gegeben. Willon und Wyer berichten von 1850 mg%, der aber gut auf Insulin reagierte und wieder normal eingestellt werden konnte.

Unser Kranker erhielt in seinem komatösen Zustand am ersten Tag 1440 E., am zweiten Tag 1300 E. Insulin. Ähnlich hohe Dosen wurden öfter verschiedentlich gegeben, ohne daß ein Koma bestand, lediglich im Hinblick auf die Persistenz des Blutzuckerwertes. So gab Mason einem Kranken, dessen Diabetes 5 Jahre bestand und durch ein Leberleiden kompliziert war, an einem Tage 2075 E. Insulin. In den vorhergehenden letzten 8 Monaten mußten täglich 200 bis 400 E. gegeben werden. Der Tod trat infolge Hypoglykämie ein. Die Autopsie ergab eine Fibrose des Pancreas.

Root behandelte einen Arzt, bei dem seit 4 Jahren eine Hämochromatose bestand, in den letzten 1½ Monaten seines Lebens

mit Insulindosen von 525 E. bis zu 1680 E. ohne einen Erfolg zu erzielen. Glasseberg und Taussig gaben einer Frau 3 Monate lang täglich eine Menge von 377 E. Insulin. Trotzdem schied sie gelegentlich Acetonkörper aus und benötigte einmal eine Tagesdosis von 1100 E. Patientin konnte später mit normalen Dosen weiter behandelt werden. Byworth verabreichte einem Diabetiker eine Tagesdosis von 1750 E., der später mit täglich 110 E. entlassen werden konnte.

Von den Gefahren der Insulinbehandlung mit hohen Dosen im insulinresistenten Koma zu sprechen, erübrigt sich eigentlich, da nichts zu verlieren, aber alles zu gewinnen ist. Eine exakte, fortlaufende Blutzuckerkontrolle ist im Hinblick auf eine eventuell eintretende Hypoglykämie selbstverständlich. Ein deutliches Beispiel hierfür ist ja unser eigener Fall, der tatsächlich nach Überstehen des Komas in einen leicht hypoglykämischen Zustand geriet; ebenso bestätigt von Mason, dessen Kranker an Hypoglykämie ad exitum kam. Ein eventuelles Auftreten von Insulinoedemen oder die möglicherweise nachteilige Wirkung erheblicher Wasserretensionen, besonders bei Herzkranken, muß man eben in Kauf nehmen. Wenn auch nun oft trotz hoher Dosen Insulin kein momentaner Effekt auf den Blutzucker zu beobachten ist, darf man keineswegs verzagen oder mit den Dosen heruntergehen. Sehr lehrreich ist hierfür ein Fall von Lawrence, der einen 19jährigen Jungen behandelte, dessen Diabetes schon seit 2 Jahren bestand. Trotz 220 E. Insulin täglich schied der Patient 55 gr Zucker aus; als auch auf 400 E. keinerlei Effekt auf den Nüchternblutzucker festzustellen war, setzte man das Insulin ganz ab, mit dem Erfolg, daß der Patient ins tiefe Koma geriet. Mit verhältnismäßig geringen Dosen konnte er jedoch daraus gerettet werden und wurde später mit 80 E. entlassen. Auch der eingangs erwähnte Fall von Wayburn spricht dafür sehr eindringlich. Als im Koma auf verhältnismäßig hohe Dosen sich keine Besserung zeigte, ging man mit dem Insulin bis auf 70 E. zurück. Verfasser glaubt selbst, daß diese Reduzierung den raschen Exitus herbeiführte. Nach Ansicht mancher Autoren sind massive Einzeldosen erfolgversprechender als kleine über den Tag verzettelte Gaben.

Das Auffallendste und Wichtigste bei den in dieser Arbeit beschriebenen Fällen, sowie bei unserem eigenen ist die Tatsache, daß

die Kranken, die lange Zeit vorher gut auf Insulin reagierten, plötzlich vollkommen insulinresistent werden. Als Ursache hierfür konnte schon sehr frühzeitig das Auftreten irgendwelcher Eiterungsprozesse oder anderer interkurrenter Erkankungen, sowie Leberschädigungen festgestellt werden. Die näheren Zusammenhänge sind uns jedoch unklar, da wir heute über die Wirkung des Insulinmechanismus noch keine sichere Vorstellung haben. So glaubt Himsworth, daß das normalerweise vom Pancreas ausgeschiedene Insulin inaktiv ist und erst durch einen uns noch unbekannten Aktivator im Blut seine Wirksamkeit erhält. Häusler und Högler hingegen halten an Hand von Reagenzglasversuchen eine insulin-antagonistische Substanz für möglich, das sogenannte Glykämin. Ebenso ist die Frage eines Antiinsulins in der Leber aufgeworfen worden, doch noch nicht bewiesen. Andere postulieren eine gestörte Korrelation der Hypophyse, Schilddrüse und Geschlechtsdrüse oder eine primäre Störung in den vegetativen Kernen des verlängerten Markes.

Eines ist jedoch sicher: Die überragende Bedeutung der Leber im Kohlehydrathaushalt. Wenn wir nun die im insulinresistenten Koma ad exitum gekommenen Fälle überblicken, so fällt die Häufigkeit der begleitenden Lebererkrankungen auf. Es liegt also der Schluß sehr nahe, daß das Insulin infolge Reduzierung eines Leberfermentes seines Angriffspunktes beraubt ist und dann infolge Irreparabilität der schon zu weit fortgeschrittenen Leberschädigung der Tod trotz größter Dosen Insulin eintreten muß.

Prognostisch ließe sich daraus die Folgerung ableiten, daß ein mit Leberschaden in insulinresistentem Koma liegender Kranke mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu retten ist, während man bei interkurrenten Infektionsprozessen bei genauer Blutzuckerkontrolle mit hohen Dosen Insulin den Kranken mit besserer Aussicht behandeln kann.

Zusammenfassung:

Wir konnten von einem Krankheitsfall berichten, der im Laufe einer langjährigen Beobachtung durch seine Insulinempfindlichkeit aufgefallen war. Durch das Hinzukommen einer Lungentuberkulose stellte sich eine mäßige Insulinresistenz ein, die durch das Auftreten eines Darmkatarrhs zum insulinresistentem Koma führte. Aus diesem 2 Tage dauernden gefährlichen Zustand konnte der Patient durch massive Insulindosen insgesamt 2740 E. gerettet werden. Beachtenswert war noch der Höchstblutzuckerwert von 1365 mg%. Der unter diesen Umständen glückliche Ausgang steht bis jetzt in der Weltliteratur einzigartig da. Eine Entscheidung darüber, ob diese zeitweise totale Insulinresistenz auf eine frische Aussaat des tuberkulösen Prozesses oder des gastro-enteritischen Infektes zurückzuführen ist, läßt sich mit Sicherheit nicht treffen.

Ähnliche, bis jetzt in der Literatur beschriebene Fälle zeigten fast durchweg eine Leberschädigung auf, die wohl im engsten Zusammenhang mit dem tödlichen Ausgang stehen dürften. Dieses Merkmal läßt die Prognose bei all diesen Zuständen sehr zweifelhaft erscheinen; die Verabreichung massiver Einzelgaben von Insulin unter ständiger Blutzuckerkontrolle ist unter allen Umständen zu fordern.

———

Zum Schluß möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Dozenten Dr. Hermann Horster für die liebenswürdige Überlassung des Themas, sowie für die Durchsicht dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

———

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit allein und ohne fremde Hilfeleistung verfaßt habe.

Fehlner Karl.

Literaturangabe:

1. D. Adlersberg u. O. Porges: Klinische Wochenschrift Juni 1933, 1, Band, Nr. 25, S. 979 „Über Insulinrefraktäres Koma diabeticum".
2. Argy: Boston Med. and Surg. Jour. 1925, Band 193, S. 1236.
3. Bruger: Jour. Am. Assn. 1925, Band 104, S. 2163.
4. Curtis u. Dixon: Jour. Am. Med. Assn. 1932, Band 99, S. 24.
5. Engel Rudolf: Klinische Wochenschrift November 1934, Bd. 2, S. 1682—84 „Insulinrefraktärer Diabetes bei schwerem Leberschaden".
6. Foster: Jour. Am. Med. Assn. 1925, and 84, S. 719.
7. Grafe E.: Kongreßbericht, Wiesbaden 1937.
8. Gray u. Sansum: Jour. Am. Med. Assn. 1931, Band 97, S. 230.
9. Haines u. Davis: Jour. Am. Med. Assn. 1932, Band 99, S. 24.
10. Horster H.: Referat, gehalten am Luitpoldabend, Würzburg 1937.
11. Joslin: 1935 „Treatment of Diabetes mellitus".
12. Marcel Labbè, Ravul Boulin et Balnus: La presse medicale Juli 1935, Nr. 55, S. 1105—1107 „Lôsions degeneratives du foie et coma diabetique insulins-rèistant".
14. — Bull. soc. mèd. Hop. Paris 1931, 47, Nr. 19, S. 943.
15. Mason: Journal Clin. Invest. 1931, and 9, S. 31.
16. F. Rathery u. Sigwald: Bull. soc. med. Hop. Paris 1930, Band 3, Nr. 25, S. 1388.
17. Root: New England Jour. Med. 1929, 201, 201.
18. Shepardson a. Andersen: Endocrinology 1929, Band 13, S. 188.
19. S. J. Thannhauser u. H. Fuld: Klinische Wochenschrift, Februar 1933, Band 1, Nr. 7, S. 252—58 „Insulinmangelkoma u. Insulinrefraktäres Koma im Verlaufe eines Diabetes mellitus".
20. Wayburn Edgar: The American Journal of the Medical Science, 1935, Vol. 190, p. 157—163 „Complete Insulin Resistance in Diabetes".

Lebenslauf.

Am 3. Juli 1908 als Sohn des Lokomotivführers Nikolaus Fehlner in Nürnberg geboren, besuchte ich nach 3 Jahren Volksschule die humanistischen Gymnasien zu Bamberg, Nürnberg und Würzburg, wo ich im Jahre 1928 das Abitur ablegte. Nach anfänglichem Studium der Naturwissenschaften und Mathematik sattelte ich auf die Medizin um. Sämtliche Semester studierte ich in Würzburg und legte dort im Jahre 1934 das Medizinische Staatsexamen ab. Als Medizinalpraktikant war ich ein ganzes Jahr an der Medizinischen Nervenklinik zu Würzburg, Vorstand Prof. Dr. Grafe. Nach meiner Approbation blieb ich dort noch ¼ Jahr als Volontärassistent, um mich dann an der Frauenklinik in Würzburg weiterzubilden. Nach langer Vertretertätigkeit bei praktischen Ärzten, ging ich dann als Volontärassistent an die Chirurgische Universitätsklinik Würzburg.

Im Juli 1939.

Fehlner Karl.